

УДК 612.014.46:612.821:615.214:547.78

## СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ЭФФЕКТОВ 2,3,4,5-3-ТЕТРАГИДРО-1Н-1,5- БЕНЗОДИАЗЕПИНОНА-2 И ФАРМПРЕПАРАТА ДИАЗЕПАМА

Гамма Т.В., Коренюк И.И.

В работе с использованием тестов Порсолта и «подвешивание за хвост» установлено, что 2,3,4,5-3-тетрагидро-1Н-1,5-бензодиазепин-2 проявляет антидепрессантные свойства, превышая на 65,0 % действие диазепама. По результатам тестов «открытое поле» и «черно-белая камера» 2,3,4,5-3-тетрагидро-1Н-1,5-бензодиазепин-2 в зависимости от дозы обладает анксиолитическим и анксиогенным действием и по силе действия превышает фармпрепарат диазепам.

Ключевые слова: 1,5-бензодиазепины, поведение, крысы.

### ВВЕДЕНИЕ

Бензодиазепины относятся к наиболее широко используемым препаратам в анестезии и интенсивной медицине [1 – 4]. Популярность их применения объясняется эффективностью, широким терапевтическим спектром и достаточной безопасностью [5]. Известный фармпрепарат диазепам, производное 1,4-бензодиазепина, оказывает анксиолитическое, противосудорожное, миорелаксирующее (центральное), седативное и снотворное действие [6]. Кроме того, установлено, что этот классический транквилизатор обладает антидепрессантным эффектом. Эти перекрывающиеся спектры фармакологической активности свидетельствуют о полимодальности психотропных эффектов, об исключительной сложности механизмов различных нарушений психики, происходящих с участием многих нейромедиаторов, и общности некоторых нейрохимических и нейрофизиологических звеньев этих нарушений [7]. Поскольку в настоящее время ведется целенаправленный поиск веществ, обладающих вышеуказанным спектром действия, целью настоящей работы был сравнительный анализ эффектов 2,3,4,5-3-тетрагидро-1Н-1,5-бензодиазепинона-2 (БП) и диазепама.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Эксперименты проводились на 40 белых беспородных крысах (самцах) массой 200-240 г. В работе использовались животные группами по 10 особей в каждой. Диазепам (контрольная группа) и БП (три опытные группы) вводились животным за 30 мин до тестов в дозах 25, 50 и 100 мг/кг. Использовалось внутрибрюшинное введение соединений в объеме 0.2 мл [8]. Тестирование веществ осуществлялось с помощью четырех стандартных поведенческих тестов: «открытое поле» [9], Порсолта [10, 11], «подвешивание за хвост» [12] и «черно-белая камера» [13, 14]. Данные тесты являются достаточными для первичного скрининга, а также являются адекватными для выявления токсичности веществ.

Обработка результатов проводилась с использованием непараметрического критерия Манна-Уитни в программе Statistica 5.0.

#### РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В тесте «открытое поле» (рис. 1) БП во всех использованных дозах приводил к достоверному увеличению горизонтальной и вертикальной двигательной активности в среднем на 63,7 %. Увеличение локомоции и ориентировочной реакции крыс свидетельствует о преобладании процессов возбуждения в центральной нервной системе (ЦНС) над торможением [9], следовательно, введение БП приводит к возбуждению ЦНС крыс и соответственно обладает положительным эффектом. Кроме этого, в дозе 100 мг/кг достоверно увеличивается исследовательская активность крыс, что может указывать на анксиолитический профиль БП.

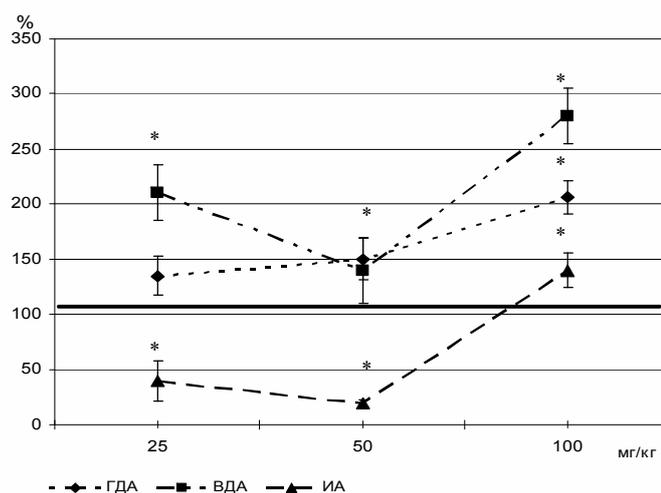


Рис. 1. Влияние 2,3,4,5-тетрагидро-1Н-1,5-бензодиазепинона-2 в различных дозах на поведение крыс в тесте «открытое поле».

За 100 % (жирная линия) принят диазепам в терапевтической дозе (5 мг/кг) [6]. ГДА – горизонтальная двигательная активность, ВДА – вертикальная двигательная активность, ИА – исследовательская активность.

По данным теста Порсолта (рис. 2) БП во всех использованных дозах достоверно повышал время активного плавания в среднем на 66,0 % по сравнению с эффектом диазепам. Данный факт свидетельствует о наличии у БП антидепрессантных свойств, превышающих по силе широко применяемый препарат. На это указывает и увеличение попыток животных избавления от воды (выпрыгиваний) в среднем на 64,8 %. Максимум выпрыгиваний отмечен в дозе БП 25 мг/кг. Таким образом, БП во всех использованных дозах оказывает антидепрессантное действие и требует дальнейшего доклинического исследования в качестве перспективного психотропного средства.

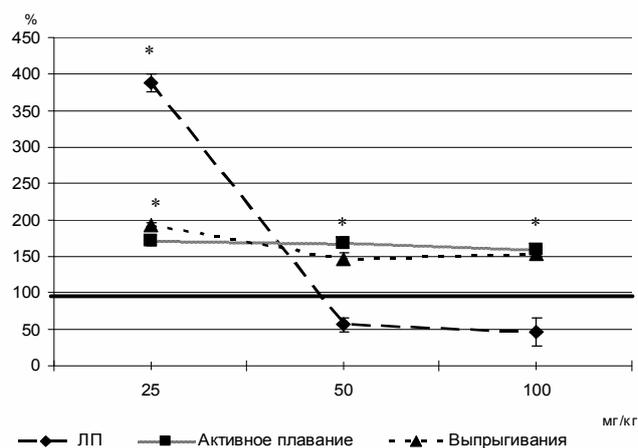


Рис. 2. Влияние 2,3,4,5-тетрагидро-1Н-1,5-бензодиазепинона-2 в различных дозах на поведение крыс в тесте Порсолта.

За 100 % (жирная линия) принят диазепам в терапевтической дозе. ЛП – латентный период первого зависания.

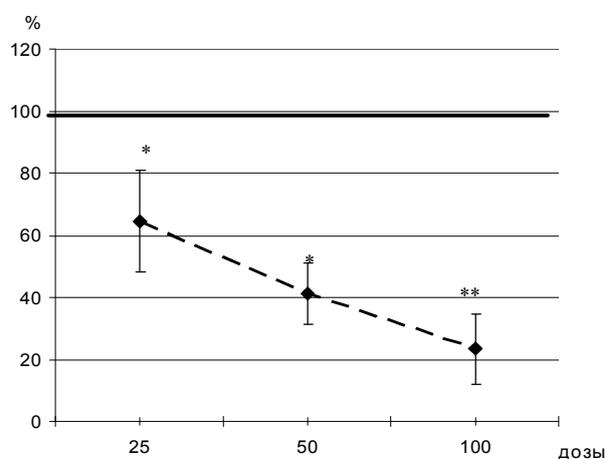


Рис 3. Влияние 2,3,4,5-тетрагидро-1Н-1,5-бензодиазепинона-2 в различных дозах на поведение крыс в тесте «подвешивание за хвост».

За 100 % принят диазепам в терапевтической дозе.

Следует отметить, что кроме теста Порсолта используют и тест «подвешивания за хвост», который также отражает уровень депрессии животных [12]. Полученные результаты показали, что достоверно снижается время иммобильности (время, за которое крыса достигает основания хвоста) в среднем на 43,0 % по сравнению с диазепамом (рис. 3).

Таким образом, по результатам двух тестов (Порсолта и «подвешивание за хвост») БП обладает антидепрессантным действием, превышающим по силе диазепам.

Результаты, полученные при использовании теста «черно-белая камера», представлены на рис. 4. Как видно из рисунка БП в дозах 25 и 50 мг/кг достоверно повышал время выходов животных в светлый отсек камеры в среднем на 157,2 % по сравнению с диазепамом. Однако, следует обратить внимание на то, что в высокой дозе (100 мг/кг) БП снижал данный показатель на 48,0 %. Очевидно, такая доза БП является высокой. Таким образом, в дозах 25 и 50 мг/кг БП проявляет анксиолитические свойства, а в дозе 100 мг/кг усиливает беспокойство и тревогу животных.

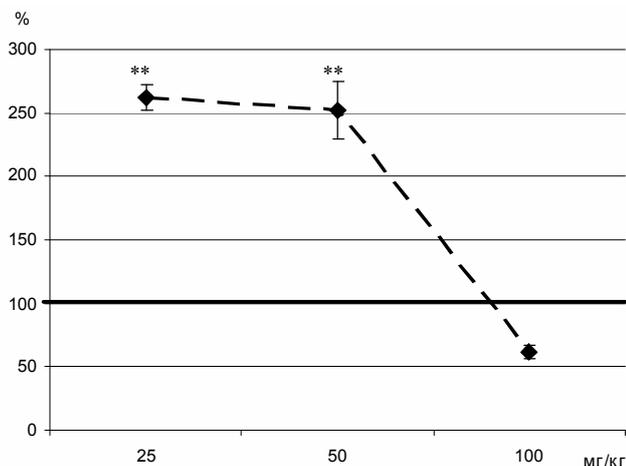


Рис. 4. Влияние 2,3,4,5-тетрагидро-1H-1,5-бензодиазепинона-2 в различных дозах на поведение крыс в тесте «черно-белая камера». За 100 % принят диазепам в терапевтической дозе.

Из литературы известно, что диазепам взаимодействует со специфическими бензодиазепиновыми рецепторами, расположенными в постсинаптическом ГАМК<sub>A</sub>-рецепторном комплексе (повышает чувствительность ГАМК-рецепторов к медиатору, что обуславливает повышение частоты открытия в цитоплазматической мембране нейронов каналов для входящих токов ионов хлора, в результате происходит усиление тормозного влияния ГАМК и торможение межнейронной передачи в соответствующих отделах ЦНС) в лимбической системе мозга, таламусе, гипоталамусе, восходящей активирующей ретикулярной формации ствола мозга и вставочных нейронах боковых рогов спинного мозга [6, 7]. Некоторые из этих структур относят к физиологической системе, регулирующей поведение животных. Результаты нашей работы показали, что БП по направленности эффектов аналогичен диазепаму, однако по силе действия БП является более эффективным соединением. В связи с этим его можно рекомендовать для дальнейшего доклинического исследования.

ВЫВОДЫ

1. В тестах «открытое поле» и «черно-белая камера» 2,3,4,5-3-тетрагидро-1Н-1,5-бензодиазепинон-2 в зависимости от дозы обладает анксиолитическим действием и по силе действия превышает фармпрепарат диазепам.
2. По данным тестов Порсолта и «подвешивание за хвост» 2,3,4,5-3-тетрагидро-1Н-1,5-бензодиазепинон-2 проявляет антидепрессантные свойства, превышая на 65,0 % действие диазепама.

Список литературы

1. Андронати С.А., Воронина Т.А., Головенко Н.Я. и др. Гидазепам. – К.: Наукова думка, 1992. – 200 с.
2. Андронати С.А., Яворский А.С., Чепелев В.М. Механизм действия анксиолитических, противосудорожных и снотворных средств. – Киев, Наукова думка, 1988. – 256 с.
3. Богатский А.В., Андронати С.А., Головенко Н.Я. Транквилизаторы. 1,4-бензодиазепиноны и родственные структуры. – Киев: Наукова думка, 1980, - 278с.
4. Fedoroff I.C., Taylor S. Psychological and pharmacological treatments of social phobia: a meta-analysis // J. Clin. Psychopharmacol. – 2001.– Vol. 21, № 3. – P. 311–324.
5. Pollack M.H. Optimizing pharmacotherapy of generalized anxiety disorder to achieve remission // J. Clin. Psychiatry. –2001. – Vol. 62, Suppl. 19. – P. 20–25.
6. Машковский М.Д. Лекарственные средства. Издание тринадцатое. – Х.: Торсинг. – 1997. – Т.1. – С. 432–433.
7. Mediratta P.K., Sharma K.K., Rana J. Development of differential tolerance to the sedative and anti-stress effects of benzodiazepines // Indian J. Physiol. Pharmacol.– 2001. – Vol. 45, № 1. – P. 111–115.
8. Буреш Я., Бурешова О., Хьюстон Д.П. Методики и основные эксперименты по изучению мозга и поведения (пер. с англ.). – М.: Мир. – 1991. – 268 с.
9. Маркель А.Л. К оценке основных характеристик поведения крыс в тесте открытого поля // Журн. высш. нервн. деятельности. – 1981. – Т. 31, №2. – С. 301–307.
10. Porsolt R.D., M.Le Pinchon, Jalfre M. Depression: a new animal model sensitive to antidepressant treatments // Nature. – 1977. – V. 266. – P. 730-732.
11. Porsolt R.D., McArthur R.A., Lenegre A. Psychotropic screening procedures: In: Methods in Behavioral Pharmacology, Ed. F. van Haaren, Elsevier, New York, 1993. – P. 23-51.
12. Greenshaw A.J., Nguyen T.V., Sanger D.J. Animal models for assessing anxiolytic, neuroleptic and antidepressant drug action: In: Neuromethods (V.10, Analysis of Psychiatric Drugs) Eds A.Boulton, G. Baker, R. Coutts, Humana press, Clifton, 1988. – P. 379-427.
13. Лапин И.П. Модели тревоги на мышах: оценка в эксперименте и критика, методики // Экспер. клин. фармакол. – 2000. – Т. 63, № 3. – С. 58-62.
14. Лапин И.П. Уменьшение частоты выглядываний из темного отсека единственный постоянный показатель влияния анксиогенов на поведение мышей в камере «свет-темнота» // Журнал ВНД им. И.П.Павлова. – 1999.– Т.49, № 3. – С. 521-526.

Гамма Т.В., Коренюк І.І. Порівняльний аналіз ефектів 2,3,4,5-3тетрагідро-1Н-1,5-бензодіазепінону-2 і фармпрепарату діазепаму // Вчені записки Таврійського національного університету ім. В.І.Вернадського. Серія „Біологія, хімія”. – 2008. – Т. 21 (60). – № 1. – С. 53-58.

В роботі з використанням тестів Порсолта і «підвішування за хвіст» встановлено, що 2,3,4,5-3-тетрагідро-1Н-1,5-бензодіазепінон-2 проявляє антидепресантні властивості, перевищуючи на 65 % дію діазепаму. За результатами тестів „відкрите поле” і “чорно-біла камера” 2,3,4,5-3-тетрагідро-1Н-1,5-бензодіазепінон-2 в залежності від дози має анксиолітичну або анксиогенну дію, які по силі перевершують фармпрепарат діазепам.

Ключові слова: 1,5-бензодіазепіни, поведінка, щури.

Gamma T.V., Korenyuk I.I. The comparative analysis of effects 2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepinone-2 and diazepam // Uchenye zapiski Tavricheskogo Natsionalnogo Universiteta im. V. I. Vernadskogo. Series «Biology, chemistry». – 2008. – V.21 (60). – № 1. – P. 53-58.

In job with use of the tests Porsolt and "the suspension for a tail" is established, that 2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepinone-2 shows antidepressive property, exceeding on 65,0 % action diazepam. By results of the tests "open field" and "black-and-white chamber" 2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepinone-2 depending on a dose has anxiolytic and anxiogenic action and on force of action exceed diazepam.

Keywords: 1,5-benzodiazepine, behaviour, rats.

Поступила в редакцию 26.03.2008 г.